**Erythrina アルカロイド研究 (第 9 報¹⁾) Erythrinan 型アルカロイドの
液体アンモニア中金属ナトリウムによる反応**

伊藤一男, 古川 宏, 春名光昌, 神農容熙, 湯浅正憲
名城大学薬学部²⁾

**Studies of the Erythrina Alkaloids. IX.¹⁾ Reactions of Erythrinan-
Alkaloids by Metallic Sodium in Liquid Ammonia**

KAZUO ITO, HIROSHI FURUKAWA, MITSUMASA HARUNA
YOKI JINNO, and MASANORI YUASA
Faculty of Pharmacy, Meijo University²⁾

(Received July 24, 1974)

The cleavage reactions of methylenedioxy group in erythrinan alkaloids by metallic sodium in liquid ammonia were examined. The reactions for *cis*- (16) and *trans*-15,16-methylenedioxyerythrinanes (17), which were synthesized, were found to proceed in two directions and the corresponding 15- (20) and 16-hydroxyerythrinanes (21), characterized as their O-methyl ethers (22 and 23), were obtained. On the other hand, tetrahydroerythraline (30) was cleaved under the same condition to afford only the 15-oxygenated compound whose O-methyl ether was identical with 16-deoxytetrahydroerysodine (27) derived from erysodine (24).

分子内に methylenedioxy 基を有する種々のアルカロイドの液体アンモニア中金属ナトリウムによる開裂反応は, benzylisoquinoline 型塩基 (1) については, 2 方向に開裂反応が進行しフェノール性塩基 2, および 3 がほぼ 1:1 の割合で生じ,³⁾ aporphine 型塩基 (4) においては, methylenedioxy 基の開裂と同時に methoxyl 基が脱離し, 5 を生ずることが知られている.⁴⁾ また tetrahydroberberine 型塩基 (6) においては, methylenedioxy 基の開裂した塩基 (7) と同時に脱メチル化を起した生成物 (8) も捕捉されている.⁵⁾

このように分子内に methylenedioxy 基を有するアルカロイドを液体アンモニア中金属ナトリウムと反応するときは, methylenedioxy 基が開裂し, フェノール性水酸基を生ずるとともに種々の異常反応成績体が得られることが知られている。

今回, 著者らは分子内に methylenedioxy 基を持つ erythrinan 型アルカロイドを同様の条件下で反応した場合, いかなる反応生成物を生ずるかを検討した。

まずモデル化合物として 15,16-methylenedioxyerythrinane (9) の合成を行なった。

すなわち Boekelheide らの方法⁶⁾ にしたがって cyclohexanone より数行程を経て合成した ketal acid (10) と, heliotropine より導いた phenethylamine (11) を窒素気流中溶融し縮合反応を行なったところ薄層クロマトではほぼ 1:1 の 2 ケの spot を認めた。シリカゲル・クロマトおよび分別再結晶により単離した 2 ケの化合物の赤外線吸収 (IR) スペクトルは互いに酷似しており, また mass スペクトルにおいては共に *m/e* 285 に分子イオンピークを示している。しかしながら核磁気共鳴 (NMR) スペクトルにおいては, 一方の化合物が τ 4.30 に broad

- 1) 第 8 報: K. Ito, H. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **22**, 2108 (1974). 日本薬学会第 94 年会, 仙台, 1974 年 4 月, にて発表。
- 2) Location: Yagoto, Showa-ku, Nagoya.
- 3) 古川 宏, 薬誌, **85**, 850 (1965).
- 4) 北村為男, 薬誌, **80**, 219 (1960).
- 5) 富田真雄, 松村寿賀子, 佐々木喜男, 木下恵美子, 薬誌, **79**, 329 (1959).
- 6) V. Boekelheide, M. Müller, J. Jack, T.T. Grossnickle, M. Chang, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 3955 (1959); V. Boekelheide, M. Chang, *J. Org. Chem.*, **29**, 1303 (1964).

Chart 1

Chart 2

な 1H 分の signal を示すのに対し, 他はこの領域に signal を認めない. さらに τ 4.30 に signal を持つ化合物は氷酢酸中酸化白金を触媒として接触還元を行なうと, 1 モルの水素を吸収して, この signal を消失するが, 他は同条件下で反応しても, 原料回収に終る. またこれら 2 つの化合物は後述するようにギ酸による閉環反応によって同一の反応生成体を与える. これらの事実より 10 と 11 との縮合反応によって得た 2 種の化合物は, 互いに二重結合の位置の異性体である 12, 13 であると考えられる.

つぎに amide (12) をギ酸中 120—130° で 20 hr 加熱したところ, 薄層クロマトで 2 ケの spot を認め, これをシリカゲル・クロマトで分離精製し, 9:1 の割合で 2 種の化合物を得た. また 13 も同じ条件下で反応を行ったところ 12 の場合と同様に反応が進行した. ここに得た 2 種の化合物は後に述べる実験データより立体構造異性体 14, および 15 と考えられる.

すなわち, これら 2 種の化合物は mass スペクトルにおいて共に m/e 285 に分子イオンピークを示し, fragmentation pattern も互いに酷似している. しかしながら NMR スペクトルの aromatic proton 領域の signal においては相違がみられ, 主生成物として得られる 14 においては 3.46, 3.15 に 2 本の singlet として認められるのに対し, 15 においては τ 3.42, 3.09 に同じく 2 本の singlet がみられる.

ついで 14, および 15 をそれぞれ $\text{NaBH}_4\text{-BF}_3$ etherate を用いて hydroboration を行ない対応する amine 体 16, および 17 を得た.

これら 2 種の化合物の mass スペクトルは共に m/e 271 に分子イオンピークを有し, ほとんど同じ fragmentation pattern を示している. NMR スペクトルにおいては 16 は τ 3.60, 3.88 に 2 本の singlet として aromatic proton がみられるのに対し, 17 においては τ 3.40, 3.12 に現われている.

さきに Mondon ら⁷⁾ は *cis*- (18), および *trans*-15,16-dimethoxyerythrinane (19) の NMR スペクトルを比較検討し, C-17 位の aromatic proton の chemical shift については両者ほとんど相違はみられないが, C-14 位の aromatic proton は *cis* 体 (18) に比して *trans* 体 (19) が低磁場に shift して現われることを報告している.

今回, 著者らが得た 2 種の amine 体 16 および 17 の NMR スペクトルを比較すると 17 においてその 1 ケの aromatic proton が τ 3.12 の低磁場に見られることより Chart 2 に示したように 17 が *trans*- 体, 16 が *cis*- 体と考えられる.

かつて亀谷ら,⁸⁾ Mondon ら⁹⁾ は erythrinan 骨格の合成に際し, 今回著者らが用いたと同じ反応系において, *cis* 体のみを生成することを報告しているが, ここに同時に *trans* 体も副生することが明らかとなった.

Chart 3

つぎにここに合成した *cis*-15,16-methylenedioxyerythrinane (16) について toluene を溶媒として -60—50° で液体アンモニア中金属ナトリウムと反応させ, 常法により処理したところ, 2 ケのフェノール性塩基を得た. アルミナカラムクロマトを用いて分離後, ジアゾメタンで O-メチル化し, 主生成物の O-メチル体 (20) と副生成物の 21 とを 5:2 の割合で得た.

これら 2 種の化合物は mass スペクトルにおいて共に m/e 257 に分子イオンピークを示している. NMR スペクトルにおいては, その aromatic proton 領域の signal に顕著な相違がみられ, Fig. 1 に示すように

7) A. Mondon, P.R. Seidel, *Chem. Ber.*, **104**, 1937 (1971).

8) T. Kametani, H. Agui, K. Fukumoto, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **16**, 1285 (1968); T. Kametani, H. Agui, K. Saito, K. Fukumoto, *J. Heterocyclic Chem.*, **6**, 453 (1969).

9) A. Mondon, K. Böttcher, *Chem. Ber.*, **103**, 1512 (1970); A. Mondon, *Chem. Ber.*, **104**, 2960 (1971).

Chart 4

20 においては τ 3.22 (d., $J=2.5$ Hz, C_{14} -H), 3.34 (d.-d., $J=2.5, 8.0$ Hz, C_{16} -H), 3.04 (d., $J=8.0$ Hz, C_{17} -H) に典型的な ABC type の signal pattern がみられる. しかもこの pattern は Fig. 1 に示したように, 天然品の erysodine (24) より Chart 4 および実験の部で詳述する方法により導いた 27 の NMR スペクトルにおける aromatic proton 領域の signal pattern と酷似していることから 20 においては methoxyl 基は 15-位に存在するものと考えられる.

一方, もう 1 ケの反応成績体 (21) の NMR スペクトルにおいて aromatic proton は τ 3.42 (d., $J=2.5$ Hz, C_{17} -H), 3.24 (d.-d., $J=2.5, 8.0$ Hz, C_{16} -H), 2.82 (d., $J=8.0$ Hz, C_{14} -H) に現われており, 20 の場合よりかなり shift している.

なお *trans* 体 (17) についても同様の条件下で開裂反応を行ない, ついで O-メチル化を行ったところ 4:1 の割合で 22, および 23 を得た.

つぎに, 天然より得られる erythraline (29), の tetrahydro 体 (30) について同様, toluene 溶媒を用い液体アンモニア中金属ナトリウムと反応したところ, フェノール性塩基部は薄層クロマトで 1 spot を示し, アセトン, エーテル (1:1) 混液より mp 107—110° の無色針状結晶を得た. 本物質を常法によりジアゾメタンで O-メチル化して得られる化合物は, NMR スペクトルで τ 6.20, 6.74 に 2 ケの methoxyl 基の signal を示し, さきに天然の erysodine (24) より導いた化合物 (27) とその NMR, IR スペクトルが完全に一致し, 同定した.

ここに tetrahydroerythraline (30) を液体アンモニア中金属ナトリウムと反応するとき methylenedioxy 基は一方向にのみ開裂し 15-位に酸素置換基を残すことが明らかとなった.

実験の部

Amide 体 12 および 13

Amine (11) 7.4 g と ketal acid (10) 7.1 g を N_2 gas 中 150—155° で 6 hr 加

Fig. 1. The NMR Spectra (100 MHz) of 20, 21, and 27 at Aromatic Protons Region

熱, 溶融, 冷後油状物を CHCl_3 に溶解. 5% HCl , 5% Na_2CO_3 , H_2O で順次洗浄. CHCl_3 層は無水 Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒留去. ここに得られた油状物は薄層クロマトグラフィー (TLC)^{10a)} で 2 spots (1:1). シリカゲルクロマト (溶媒: CHCl_3), およびメタノールよりの再結晶により精製. 12, 4.0 g, 13, 5.2 g を得る. 12: oil. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1670 (amide C=O), 1610 (C=C). NMR¹¹⁾ (CDCl_3) τ : 4.30 (1H, broad s.), 4.10 (2H, s, -O-CH₂-O-), 3.34 (3H, s., arom.-H). Mass Spectrum m/e : 285 (M^+). 13: mp 124—126°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1660 (amide C=O), 1610 (C=C). NMR (CDCl_3) τ : 4.08 (2H, s., -O-CH₂-O-), 4.32 (3H, m., arom.-H). Mass Spectrum m/e : 285 (M^+).

Amide (12) の接触還元 Amide (12) 110 mg を氷酢酸 10 ml に溶解. PtO_2 21 mg を加え H_2 gas 中攪拌. 反応後ろ過. ろ液を NH_4OH アルカリ性とし, CHCl_3 で抽出. CHCl_3 層は水洗, 無水 Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒留去. 油状物 91 mg を得る. TLC^{10a)} 1 spot. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1670 (amide C=O). C=C にもとづく吸収消失. NMR (CDCl_3) τ : 4.10 (2H, s., -O-CH₂-O-), 3.34 (3H, s., arom.-H).

8-Oxoerythrinane (14), (15) Amide (12) 111 mg をギ酸 1.5 ml に溶解. 120—130° で 20 hr 加熱. 冷後反応物を H_2O で希釈. NH_4OH アルカリ性とし CHCl_3 抽出. CHCl_3 層は水洗, 無水 Na_2SO_4 で乾燥. 溶媒留去, 油状物 91 mg を得る. TLC^{10a)} 2 spots.

Amide (13) 1.26 g をギ酸 15 ml に溶解. 上記の場合と同様に反応し, 処理. 油状物 821 mg を得る. TLC^{10a)} 2 spots. Amide (12) よりの生成物と全く一致.

油状物はシリカゲルクロマトにかけ分離, 精製. ベンゼン: CHCl_3 =3:7 溶出部より *cis*-8-oxoerythrinane (14) 450 mg, ベンゼン: CHCl_3 =2:8 溶出部より *trans*-8-oxoerythrinane (15) 57 mg をいずれも油状物として得る. 14: IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1670 (amide C=O). NMR (CDCl_3) τ : 4.10 (2H, s., -O-CH₂-O-), 3.46 (1H, s., C₁₇-H), 3.15 (1H, s., C₁₄-H). Mass Spectrum m/e : 285 (M^+). 15: IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1675 (amide C=O). NMR (CDCl_3) τ : 4.06 (2H, s., -O-CH₂-O-), 3.42 (1H, s., C₁₇-H), 3.09 (1H, s., C₁₄-H). Mass Spectrum m/e : 285 (M^+).

***cis*-15,16-Methylenedioxyerythrinane (16)** 14 394 mg を THF 50 ml に溶解. 氷冷攪拌下 NaBH_4 1 g を加えた後, BF_3 -etherate 2 ml を滴下. 一夜室温で攪拌. 反応終了後氷冷下メタノール, 水, 5% HCl を滴下し分解. 反応液は減圧下溶媒留去, 残渣に H_2O を加え, NH_4OH アルカリ性とし CHCl_3 抽出. CHCl_3 層は水洗, 無水 Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒留去. 油状物 354 mg を得る. IR (CHCl_3) において amide C=O の吸収消失. NMR (CDCl_3) τ : 4.22 (2H, s., -O-CH₂-O-), 3.60 (1H, s., C₁₇-H), 3.38 (1H, s., C₁₄-H). Mass Spectrum m/e : 271 (M^+).

***trans*-15,16-Methylenedioxyerythrinane (17)** 15 37 mg を THF 25 ml に溶解. NaBH_4 0.5 g と BF_3 -etherate 1 ml を加え前回の場合と同様に反応, 処理, 油状物 32 mg を得る. NMR (CDCl_3) τ : 4.12 (2H, s., -O-CH₂-O-), 3.40 (1H, s., C₁₇-H), 3.12 (1H, s., C₁₄-H). Mass Spectrum m/e : 271 (M^+).

***cis*-15,16-Methylenedioxyerythrinane (16) の liq. NH_3 -Na による開裂反応** liq. NH_3 100 ml に無水エーテル 10 ml と少量の金属 Na を加え, -50—-60° で溶液の青色を保ちながら, 16 207 mg の無水トルエン溶液 10 ml を滴下. 滴下終了後 -50—-60° で 1 hr 反応. 室温で NH_3 を気散後, 残留物を少量の水に溶解. エーテルと振とう後分液し, 水層は NH_4Cl でアンモニア・アルカリ性とし CHCl_3 抽出. CHCl_3 層は水洗, 無水 Na_2SO_4 で乾燥. 溶媒留去, 得られる油状物は TLC^{10b)} で 2 spots. アルミナクロマトにより分離. ベンゼン: CHCl_3 =7:3 溶出部より 15-hydroxyl 体 26 mg. ついでベンゼン: CHCl_3 =7:3—1:1 溶出部より 16-hydroxyl 体 11 mg を得る. いずれも常法によりジアゾメタンを用いて O-メチル化. 20 23 mg, 21 10 mg を得る. *cis*-15-Methoxyerythrinane (20): oil. NMR (CDCl_3) τ : 3.34 (1H, d.-d., J =2.5, 8.0 Hz, C₁₆-H), 3.22 (1H, d., J =2.5 Hz, C₁₄-H), 3.04 (1H, d., J =8.0 Hz, C₁₇-H). Mass Spectrum m/e : 257 (M^+). *cis*-16-Methoxyerythrinane (21): oil. NMR (CDCl_3) τ : 3.42 (1H, d., J =2.5 Hz, C₁₇-H), 3.24 (1H, d.-d., J =2.5, 8.0 Hz, C₁₆-H), 2.82 (1H, d., J =8.0 Hz, C₁₄-H). Mass Spectrum m/e : 257 (M^+).

***trans*-15,16-Methylenedioxyerythrinane (17) の liq. NH_3 -Na による開裂反応** 17 67 mg を前述の *cis* 体の場合と同様にして反応, 処理. 油状の反応生成物 (24 mg) は TLC^{10b)} で 2 spots. 分離操作を行なうことなくジアゾメタンにて O-メチル化後非フェノール性部をアルミナカラムクロマトで分離, 精製. 22 4 mg, 23 1 mg を得る. *trans*-15-Methoxyerythrinane (22): NMR (CDCl_3) τ : 3.29 (1H, d.-d., J =2.5, 8.0 Hz, C₁₆-H), 3.20 (1H, d., J =2.5 Hz, C₁₄-H), 3.06 (1H, d., J =8.0 Hz, C₁₇-H). Mass Spectrum m/e : 257 (M^+). *trans*-16-Methoxyerythrinane (23): NMR (CDCl_3) τ : 3.33 (1H, d., J =2.5 Hz, C₁₇-H), 3.18 (1H, d.-d., J =2.5, 8.0 Hz, C₁₆-H), 2.73 (1H, d., J =8.0 Hz, C₁₄-H). Mass Spectrum m/e : 257 (M^+).

O-Mesylerysodine (25) Erysodine (24) 110 mg をピリジン 5 ml に溶解. 0—5° でピリジン 5 ml と MsCl 1.8 ml の混液を滴下. 3 hr 攪拌後反応液を氷水中に注入, 10% Na_2CO_3 でアルカリ性とした後, エーテル抽出. エーテル層は水洗, 無水 Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒留去, 油状物 100 mg を得る. NMR (CDCl_3) τ : 2.91 (1H, s.,

10) 薄層クロマトグラフィー: a) Silica gel GF, CHCl_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ =3:1. b) Alumina G, CHCl_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ =3:1.

11) NMR はすべて PS-100 High Resolution Spectrometer (100 MHz, 日本電子) を用いて測定, Chemical Shift は TMS を基準とした τ 値.

C₁₇-H), 3.02 (1H, s., C₁₄-H), 3.38 (1H, d.-d., $J=2.5, 10.0$ Hz), 3.97 (1H, broad d., $J=10.0$ Hz), 4.21 (1H, broad s.), 6.22, 6.67 (3H $\times$ 2, 2 $\times$ s., OCH₃), 6.82 (3H, s., OCH₃).

O-Mesyltetrahydroerysodine (26) O-Mesylerysodine (25) 85 mg を酢酸 10 ml に溶解. PtO₂ 20 mg を加え H₂ gas 中攪拌. 反応終了後ろ過. ろ液をアンモニア・アルカリ性としエーテル抽出. エーテル層は水洗, 無水 Na₂SO₄ で乾燥, 溶媒留去, 油状物 80 mg を得る. NMR (CDCl₃) τ : 2.92 (1H, s., C₁₇-H), 3.05 (1H, s., C₁₄-H), 6.12 (3H, s., OCH₃), 6.72 (3H, s., OCH₃), 6.94 (3H, s., OCH₃).

Dehydroxytetrahydroerysodine (27) liq. NH₃ 150 ml に少量の金属ナトリウムを加え, -60 — -65° で反応液の青色を保ちながら, 26 80 mg の無水エーテル溶液 15 ml を滴下. 1 hr 反応後, 室温で NH₃ を気散, 残渣に H₂O を加えて溶解し, エーテル抽出. エーテル層は水洗, 無水 Na₂SO₄ で乾燥, 溶媒留去. 油状物 (27) 40 mg を得る. TLC (silica gel, MeOH:(CH₃)₂CO=1:1) 1 spot. NMR (CDCl₃) τ : 2.92 (1H, d., $J=8.0$ Hz, C₁₇-H), 3.14 (1H, d., $J=2.5$ Hz, C₁₄-H), 3.25 (1H, d.-d., $J=2.5, 8.0$ Hz, C₁₆-H), 6.20 (3H, s., OCH₃), 6.74 (3H, s., OCH₃). Mass Spectrum m/e : 287 (M⁺). さらにエーテル抽出した後の水層母液を NH₄Cl でアンモニア・アルカリ性とし CH₂Cl₂ 抽出, CH₂Cl₂ 層は無水 Na₂SO₄ で乾燥, 溶媒留去, 油状物 35 mg を得た. 本化合物は IR (CHCl₃) により tetrahydroerysodine (28) の標品と同定した.

Tetrahydroerythraline (30) の liq. NH₃-Na による開裂反応 liq. NH₃ 100 ml に少量の金属 Na を加え, 溶液の青色を保ちながら 30 247 mg のベンゼン:エーテル (1:1) 混合溶液 10 ml を -60 — -50° で滴下. 1 hr 反応後室温で NH₃ を気散. 残留物を H₂O に溶解. エーテルと振とう後, 水層は NH₄Cl でアンモニアアルカリ性とし CH₂Cl₂ で抽出. CH₂Cl₂ 層は水洗, 無水 Na₂SO₄ で乾燥, 溶媒留去, 油状物 117 mg を得る. TLC (silica gel, MeOH) 1 spot. エーテル・アセトン混液より結晶析出. 無色針状結晶. mp 107—110°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3600 (OH). NMR (CDCl₃) τ : 6.74 (3H, s., OCH₃), 3.04 (1H, d., $J=8.0$ Hz, C₁₇-H), 3.19 (1H, d., $J=2.5$ Hz, C₁₄-H), 3.40 (1H, d.-d., $J=2.5, 8.0$ Hz, C₁₆-H). Mass Spectrum m/e : 273 (M⁺). ここに得たフェノール性反応生成物 (31) をジアゾメタンを用いて常法により O-メチル化. NMR (CDCl₃) τ : 2.92 (1H, d., $J=8.0$ Hz, C₁₇-H), 3.14 (1H, d., $J=2.5$ Hz, C₁₄-H), 3.25 (1H, d.-d., $J=2.5, 8.0$ Hz, C₁₆-H), 6.20 (3H, s., OCH₃), 6.74 (3H, s., OCH₃). 本物質はさきに erysodine (24) より導いた 27 と IR (CHCl₃), NMR が完全に一致し, 同定した.